

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-166824

(43)Date of publication of application : 11.07.1988

(51)Int.Cl.

A61K 9/48

(21)Application number : 61-312368

(71)Applicant : TOYO JOZO CO LTD  
TEIKOKU KAKO KK

(22)Date of filing : 29.12.1986

(72)Inventor : YAMADA HITOSHI  
MIURA IKUFUMI

(54) SOFT CAPSULE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an essentially transparent or semi-transparent soft capsule having improved light-stability of drug contained therein, by covering an oily solution containing a light-unstable drug with a capsule skin containing specific fine particles of titanium oxide.

CONSTITUTION: A solution containing a light-unstable drug is covered with a capsule skin (a combination of gelatin, glycerol and various preservatives) containing fine particles of titanium oxide having a maximum particle diameter of  $\leq 0.1 \mu\text{m}$  and an average particle diameter of  $0.01W0.07 \mu\text{m}$ . Particles having diameter of  $\leq 0.1 \mu\text{m}$  account for at least 85% of the whole particles. The amount of the titanium oxide fine particle is  $\geq 0.001\text{wt.}\%$ , preferably  $0.01W5\text{wt.}\%$  based on the total amount of the constituent components for the capsule skin.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

AG

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-166824

⑮ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)7月11日

A 61 K 9/48

E-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 軟カプセル剤

⑯ 特 願 昭61-312368

⑰ 出 願 昭61(1986)12月29日

⑱ 発 明 者	山 田 仁	静岡県田方郡大仁町吉田774-1
⑲ 発 明 者	三 浦 郁 文	静岡県田方郡大仁町三福143-3
⑳ 出 願 人	東洋譲造株式会社	静岡県田方郡大仁町三福632番地の1
㉑ 出 願 人	帝国化工株式会社	大阪府大阪市大正区船町1丁目3番47号
㉒ 代 理 人	弁理士 猪股 祥晃	外1名

明 細 書

1. 発明の名称

軟カプセル剤

2. 特許請求の範囲

(1) 光不安定な薬物を含有せしめた油性溶液が、酸化チタンの少なくとも85%が粒子径0.1  $\mu$ m以下の微粒子酸化チタンを含有する剤皮で被覆されてなる軟カプセル剤。

(2) 粒子径0.1  $\mu$ m以下の微粒子酸化チタンが、最大粒子径0.1  $\mu$ m以下で平均粒子径0.01~0.07  $\mu$ mの微粒子酸化チタンである特許請求の範囲第1項記載の軟カプセル剤。

(3) 光不安定な薬物が、インドメタシン、オキサンドロロン、クロフィブラート、コルヒチン、ジアゼパム、シロシンゴビン、ビタミンE類、ニフェジピン、ノルエチステロン、ピレタニド、ビタミンK類、プロベリシアジン、ペルフェナジン、メキタジン、メダゼパム、ビタミンD類、活性型ビタミンD類、ユビキノソ、リボフラビン、レセルビン、ビタミンA類、ロラゼパム、4-カルバ

モイル-イミダゾリウム-5-オレイトからなる群より選ばれた少なくとも1種の光不安定な薬物である特許請求の範囲第1項記載の軟カプセル剤。

(4) 活性型ビタミンD類が1 $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロール、24-ヒドロキシコレカルシフェロール、25-ヒドロキシコレカルシフェロール、1 $\alpha$ 、24-ジヒドロキシコレカルシフェロール、1 $\alpha$ 、25-ジヒドロキシコレカルシフェロール、24、25-ジヒドロキシコレカルシフェロール、1 $\alpha$ 、24、25-トリヒドロキシコレカルシフェロールからなる群より選ばれた少なくとも1種の活性型ビタミンD類である特許請求の範囲第3項記載の軟カプセル剤。

3. 発明の詳細な説明

「産業上の利用分野」

本発明は光不安定な薬物を含有せしめた軟カプセル剤に関する。

「従来の技術及び発明が解決しようとする問題点」

各種の生理活性を有する薬物には、光に対して

不安定な物もあり、保存する時は、遮光等の手段をとることが望ましく、このことは、これらの薬物を含有する製剤においても、同様であり、高い保存安定化を確保する手段、とりわけ光に対する安定化手段を製剤に施すことが必要となる。

また、軟カプセル剤とは、ゼラチン等にグリセリンやソルビット等を加えて軟化したカプセルで薬物を包容せしめたもので、①各種医薬品を経口的に投与できる、②携帯に便利である、③薬理効果が迅速に現れる等多くの利点を有している。ところが光不安定な薬物を軟カプセルに包容すると、これは光によって分解若しくは変質して薬理効果を喪失するから、前記利点を有効に活用出来ない。そこで従来、ゼラチン剤皮に特定波長の光を吸収する染料及び不透明化剤を均一に分散せしめた軟カプセル剤〔特開昭48-28621号公報〕、軟カプセル剤皮に食用黄色5号を均一に分散せしめ、この軟カプセル中の光不安定な化合物を安定ならしめた軟カプセル剤〔特開昭55-22645号公報〕、光に対して極めて不安定な活性

型ビタミンD類の軟カプセル剤の例として活性型ビタミンD<sub>3</sub>類の油性溶液が、0.01重量%水溶液で波長310nmにおける光透過率が10%以下であり、かつ可視部領域に吸収をもつ紫外線吸収剤を剤皮の1.0重量%以下で含有する剤皮で被覆されてなる活性型ビタミンD<sub>3</sub>類の軟カプセル剤〔特開昭54-84023号公報〕等が報告されている。

しかしながら、実際に従来より用いられている染料、可視部領域に吸収をもつ紫外線吸収剤は、タール系合成色素、合成着色料等であり、最近の学術の進歩向上により、これらの色素、着色料中に好ましからざるものが続々と見出され、人体への安全性に関して不安視される社会情勢が強まっている。また天然着色料は、そのものの自体の安定性等の問題で本目的への使用に適するものは未だない。さらに遮光の目的で平均粒子径0.4μm程度の一般用二酸化チタン等を不透明化剤として使用すると、内容物の目視検査等を不可能にすると共に、カプセルの種類によっては製造上問題を

呈するものである。

#### 「問題点を解決するための手段」

本発明者らは、光不安定な薬物の安定化を計るため、鋭意研究の結果、光不安定な薬物を含有せしめた油性溶液を、酸化チタンの少なくとも85%以上が粒子径0.1μm以下の微粒子酸化チタンを含有する剤皮で被覆してなる軟カプセル剤を製造することによって所期の目的を達成することを見出し本発明を完成した。

即ち、本発明は光不安定な薬物を含有せしめた油性溶液が、酸化チタンの少なくとも85%以上が粒子径0.1μm以下の微粒子酸化チタンを含有する剤皮で被覆されてなる軟カプセル剤を提供するものである。

本発明において用いられる光不安定な薬物は、インドメタシン、オキサンドロロン、クロフィブラート、コルヒチン、ジアゼパム、シロシンゴピン、ビタミンE類、ニフェジピン、ノルエチステロン、ビレタニド、ビタミンK類、プロベシアジアジン、ペルフェナジン、メキタジン、メダゼパム

、ビタミンD類、活性型ビタミンD類、ユビキノリン、リボフラビン、レセルピン、ビタミンA類、ロラゼパム、4-カルバモイル-イミダゾリウム-5-オレイト等であり、特に活性型ビタミンD類は生物活性が特に強いため一回の投与量が極めて少量でしかも均一であることが要求されるにも係わらず、非常に光に対して不安定であり、本発明において活性型ビタミンD類としては、1α-ヒドロキシコレカルシフェロール、24-ヒドロキシコレカルシフェロール、25-ヒドロキシコレカルシフェロール、1α、24-ジヒドロキシコレカルシフェロール、24、25-ジヒドロキシコレカルシフェロール、1α、24、25-トリヒドロキシコレカルシフェロール、1α-ヒドロキシエルゴカルシフェロール、25-ヒドロキシエルゴカルシフェロール、1α、25-ジヒドロキシエルゴカルシフェロール等を好ましいものとして挙げる事が出来る。

また、本発明において用いられる酸化チタンの少なくとも85%以上が粒子径0.1μm以下の

微粒子酸化チタンは、軟カプセル剤を製剤した場合に、透明あるいは半透明性を有しかつ剤内に含有せしめた光不安定な薬物を光安定化せしめるものであれば良く、最大粒子径0.1 $\mu$ m以下で平均粒子径0.01~0.07 $\mu$ mの微粒子酸化チタンが好ましく、例えば、特開昭59-223231号公報(特許出願人 帝国化工株式会社)記載の製造法にしたがって適宜製造されたルチル型微粒子酸化チタンを用いることが出来る。また粒子径0.1 $\mu$ m以下の微粒子酸化チタンの使用量は、軟カプセル剤皮が不透明になる点が粒子径0.1 $\mu$ m以下の微粒子酸化チタン添加量の上限であり、これは剤皮の肉厚に影響するが剤皮構成成分の全量に対して0.001以上であれば良く、内容薬物の光安定性、軟カプセル剤皮の透明性を助長すると、剤皮構成成分の全量に対して0.01~5重量%が好ましい。

本発明の軟カプセル剤の剤皮は、粒子径0.1 $\mu$ m以下の微粒子酸化チタンの他に軟カプセル剤皮を構成できるものであれば良く、一般にはゼラ

製造機を用いて連続的に上記の如き微粒子酸化チタンを含有する被覆剤で剤皮を施すことにより製造される。

#### 「実施例」

以下、本発明の製剤を、実施例を用いて説明するが、本発明はもちろんこれによって限定されるものではない。

#### 実施例 1

##### (1)試験サンプル製造

ゼラチン10重量部、グリセリン3重量部、蒸留水10重量部およびゼラチンに対して0.2重量%の最大粒子径0.1 $\mu$ m平均粒子径0.05 $\mu$ mのルチル型微粒子酸化チタン(帝国化工株式会社製)(以下マイクロチタンを略すことがある)からなる溶液を調整した。また下記の第1表に示す光不安定な薬物をプロピレングリコールジカプリル酸エステル(商品名「sofzol 228」:日光ケミカル社製)に溶解せしめ、連続式軟カプセル製造機を用いて、上記記載のマイクロチタンを含有する溶液で剤皮を施したシームレス軟カプ

セル剤を製造した。得られた軟カプセル剤は、1カプセル当たりの平均重量が200mgで内容液量は平均150mgであり、透明性を有し内容溶液を目視可能であった。

また、油性溶液基剤としては、薬物の物理的性質により適宜選ばれるものであり、軟カプセル剤を製造可能で、光不安定な薬物の安定性を損なわないものであれば良く、例えば光不安定な薬物として活性型ビタミンD類を選択する場合はトリ中鎖(炭素数8~10)飽和脂肪酸グリセライドエステル、プロピレングリコール脂肪酸ジエステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルが好ましい。

また、油性溶液には、光不安定な薬物、油性溶液基剤の他、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、トコフェロール類、没食子酸エステル類、カロチノイド類等の安定化剤を一種または二種以上加えても良い。

本発明の軟カプセル剤は、上記の如き光不安定な薬物の油性溶液に、例えば、連続式軟カプセル

剤を製造した。得られた軟カプセル剤は、1カプセル当たりの平均重量が200mgで内容液量は平均150mgであり、透明性を有し内容溶液を目視可能であった。

また対照としてマイクロチタンを含有しない他は上記と同様に軟カプセルを製造した。

第 1 表

薬物名	濃度(対基剤:重量%)
メナテトレノン	0.1
ニフェジピン	0.1
1 $\alpha$ (OH)コレカルシフェロール	0.001
DL $\alpha$ トコフェロール	2.0
クロフィブラート	1.0
インドメタシン	0.5

#### (2)曝光試験

(1)において製造した軟カプセル剤1群100カプセルを6000ルクスの蛍光灯下に放置し、高速液体クロマトグラフィーを用いて光不安定な

第 2 表

薬物名	曝光時間	残存率	括弧内は対照残存率
メナテトレノン	16 h	93%	(64%)
ニフェジピン	10 h	89%	(25%)
1 $\alpha$ (OH) コレカルシフェロール	168 h	98%	(18%)
D $\beta$ トコフェロール	168 h	98%	(59%)
クロフィブラート	168 h	86%	(65%)
インドメタシン	168 h	97%	(71%)

これら薬物の平均残存率を求め、その結果を第2表に示す。結果は光不安定な薬剤を顕著に光安定化するものであった。

以下空白

## 実施例 2

ゼラチン10重量部、グリセリン3重量部、蒸留水10重量部と一般用二酸化チタン〔帝國化工株式会社製〕及びマイクロチタンをそれぞれゼラチンに対して0.2重量%含有する2種のゼラチン溶液を調整した。そして1 $\alpha$ (OH) コレカルシフェロール0.001重量%プロピレングリコールジカプリル酸エステル溶液に連続式軟カプセル製造機を用いて、上記記載の二酸化チタンを含有する溶液で剤皮を施した1カプセル当たりの平均重量が200mgで内容液量は平均150mgのシームレス軟カプセル剤をそれぞれ製造した。

次に、この二種の軟カプセル剤1群100カプセルを6000ルクス/時間の蛍光灯下に放置し、高速液体クロマトグラフィーを用いて1 $\alpha$ (OH) コレカルシフェロールの平均残存率を求めた。その結果は第3表に示す通りで、同量の二酸化チタンで本発明軟カプセル剤に一般用二酸化チタンを用いる場合と比較して、光安定化の効果が認められた。

第 3 表

二酸化チタンの種類	残存率
一般用二酸化チタン	72%
マイクロチタン	97%

## 「発明の効果」

本発明の光不安定な薬物を含有せしめた油性溶液が、粒子径0.2 $\mu$ m以下の微粒子酸化チタンを含有する剤皮で被覆されてなる軟カプセル剤は、光不安定な薬物を光安定化せしめるものである。

また使用する二酸化チタンは、人体に対する安全性が広く認められているものであり、従来使用されている二酸化チタンと比較しても充分効果を有するもので使用量を減少させることも可能である。また本質的に透明性あるいは半透明性を有する軟カプセル剤を提供できることに、顕著な効果がある。

特許出願人

東洋醸造株式会社